THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
(MENTION: MÉDECINE)

ANNÉE 1923 N° 20

Variations du nombre des leucocytes

chez l'homme normal, en rapport avec les repas.

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

VOJISLAV ARNOVLJEVIĆ

Président: M. LE PROFESSEUR BARD

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1923

Variations du nombre des leucocytes

chez l'homme normal, en rapport avec les repas.

THÈSE PRÉSENTÉE POUR LE DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
(MENTION: MÉDECINE)

ANNÉE 1923 N° 20

Variations du nombre des leucocytes

chez l'homme normal, en rapport avec les repas.

THÈSE POUR LE DOCTORAT DE MÉDECINE

PRÉSENTÉE PAR

VOJISLAV ARNOVLJEVIĆ

Président: M. LE PROFESSEUR BARD

STRASBOURG
IMPRIMERIE ALSACIENNE
1923

FACULTÉ DE MÉDECINE DE STRASBOURG.

Doyen	MM.	WEISS O. ✻ ✪ I.
Assesseur		CHAVIGNY O. ✻ ✪ I

Professeurs

Embryologie	MM.	ANCEL ✻ ✪ I.
Anatomie		FORSTER ✪ A.
Histologie		BOUIN ✻ ✪ I.
Physiologie		N...
Physique biologique		WEISS O. ✻ ✪ I.
Chimie biologique		NICLOUX ✪ I.
Anatomie pathologique		MASSON ✪ A.
Pharmacologie, Médecine expérimentale		AMBARD ✪ A.
Hygiène, Bactériologie		BORREL O. ✻ ✪ I.
Médecine légale		CHAVIGNY O. ✻ ✪ I.
Clinique médicale		BARD O. ✻ ✪ I. BLUM Léon ✻ ✪ A.
Clinique chirurgicale		SENCERT O. ✻ ✪ I. STOLZ ✻ ✪ A.
Clinique ophtalmologique		DUVERGER ✪ A.
Clinique dermatologique		PAUTRIER ✻ ✪ A.
Clinique psychiatrique		PFERSDORFF ✪ A.
Clinique neurologique		BARRÉ ✻ ✪ A.
Clinique oto-rhino-laryngologique		N...
Clinique gynécologique et accouchement		SCHICKELÉ ✪ A.

Chargés de cours.

MM.	ARON Max ✪ A.	MM.	KELLER ✪ A.
	BELLOCQ ✪ A.		LICKTEIG ✪ A.
	BLUM (Paul) ✻ ✪ I.		WEILL ✪ A.
	CANUYT		REEB ✪ A.
	GELMA ✪ A.		ROHMER ✪ A.
	GÉRY ✪ A.		SCHAEFFER ✪ A.
	BOEZ		SCHWARTZ ✪ A.
	GUNSETT ✪ A.		HUMBERT ✪ A.
	HANNS ✻ ✪ A.		VAUCHER ✪ A.
	HUGEL ✪ A.		FONTES

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

Au début de ce travail je tiens à exprimer ma très vive reconnaissance à mon maître, *Monsieur le professeur Bard,* d'avoir bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Je tiens à remercier également M. le docteur Hanns, qui m'a proposé le sujet de ce travail et qui, par ses conseils, m'a guidé au cours de son exécution.

Merci également à tous mes camarades, internes et assistants des hôpitaux de Strasbourg auprès desquels j'ai trouvé un amical appui.

INTRODUCTION.

Depuis *Virchow* on entend sous la dénomination de leucocytose digestive l'augmentation physiologique du nombre des globules blancs, qui se produit sous l'influence des repas, pendant la période de digestion.

Cette question de la leucocytose digestive est une de celles qui ont été et qui sont encore aujourd'hui les plus controversées de la physiologie. On est même loin d'être d'accord sur l'existence de cette leucocytose. Pourtant, nombreux sont les chapitres de la physiologie et de la pathologie qui pourraient être éclairés par la solution de ce problème.

S'il existe une leucocytose digestive, nombreuses sont les questions qui se posent. A quoi correspondent ces augmentations leucocytaires, par quel mécanisme sont-elles déterminées, par quelles substances alimentaires sont-elles produites, à quel moment de la digestion surviennent-elles ?

Au point de vue de l'utilité clinique l'éclaircissement de cette question permettrait d'établir les limites physiologiques dans lesquelles peut varier le nombre des globules blancs pendant la digestion et en dehors d'elle, pour pouvoir mieux interpréter les valeurs obtenues dans les différents états pathologiques. Il est, en effet, intéressant de savoir si la leucocytose digestive

peut atteindre des proportions telles qu'elle puisse être considérée comme une cause éventuelle d'erreurs dans l'évaluation des leucocytoses inflammatoires. Une fois ces faits établis tels qu'ils se passent à l'état physiologique, il y aurait intérêt à étudier les modifications que peut présenter le phénomène dans les divers états pathologiques, surtout digestifs, ou les divers troubles fonctionnels. Toutes ces questions attendent encore des réponses satisfaisantes, malgré le grand nombre de recherches qui ont été effectués jusqu'à présent.

Les résultats contradictoires obtenus dans les différentes recherches, proviennent en partie de la difficulté de pratiquer sur l'homme systématiquement les expériences pendant un temps prolongé. Mais l'obstacle principal est que les moindres influences de n'importe quelle nature peuvent modifier notablement le nombre des leucocytes qu'on constate dans l'unité de volume du sang circulant.

Tous les auteurs sont d'accord sur ce point que l'équilibre leucocytaire est très fragile. *Pohl* avait trouvé une augmentation du nombre des leucocytes à la suite de l'inspiration de substances fortement odorantes et volatiles. *Ellermann et Erlandsen* ont trouvé que le passage brusque de la position debout en position couchée produit une augmentation du nombre des leucocytes dans le sang périphérique allant jusqu'à 25 %. Pour le changement de position du corps dans le sens inverse il y a une diminution. D'après Jörgensen ce n'est pas le changement de position mais la position elle-même qui détermine ces variations. Les influences psychiques peuvent produire, elles aussi, les variations du nombre des leucocytes. *Stahl* a observé fréquemment

chez les émotifs que la première prise de sang donne un nombre plus élevé de leucocytes que les prises ultérieures. Quelques minutes après la première prise, lorsque le sujet s'est rendu compte que l'opération n'est pas douloureuse, le nombre de leucocytes était plus bas.

Toutes les erreurs de technique mises à part, il reste toutes ces nombreuses causes de variations physiologiques du chiffre leucocytaire, celles que nous avons énumérées, et sans doute encore beaucoup d'autres qui nous sont inconnues.

Ainsi la question de la leucocytose digestive, qui paraît simple de prime abord, devient très complexe et se rattache à une question plus générale, celle des variations physiologiques du nombre des leucocytes, leur mécanisme de l'apparition et leur signification physiologique.

Par les travaux relativement récents de M. Widal et de ses collaborateurs, cette question de la leucocytose digestive acquiert toute son importance, parce que l'apparition d'une leucopénie digestive serait, d'après ces auteurs, le signe d'un état de choc hémoclasique, qui est la fonction d'un état d'insuffisance hépatique. « L'hémoclasie digestive » de M. Widal présenterait un certain nombre de symptômes caractéristiques, mais parmi ceux-là la chute du nombre des globules blancs serait le symptôme le plus précis et le plus constant. Pratiquement donc, cette leucopénie serait un signe particulièrement sensible d'insuffisance hépatique et permettrait de dépister les formes les plus frustes ou les plus transitoires de cette insuffisance.

Depuis la publication de ces travaux de M. Widal, l'épreuve de l'hémoclasie digestive a été l'objet de nom-

breuses études et de certaines critiques. Mais de l'ensemble de ces travaux nous avons gardé l'impression que dans l'appréciation de la leucopénie digestive, — signe d'hémoclasie, — on manquait de base pratique certaine, et que l'existence même de la leucocytose digestive physiologique chez l'homme normal n'était pas du tout démontrée.

Cette importance théorique et pratique du sujet et aussi peut être cette divergence d'opinions des nombreux expérimentateurs qui ont étudié la leucocytose digestive nous ont déterminé à accepter la suggestion de M. le docteur *Hanns* de reprendre l'étude de la leucocytose digestive chez l'homme normal. Il nous a proposé de tenter de dégager, en nous appuyant sur les faits expérimentaux rapportés jusqu'à ce jour et sur ceux apportés par notre contribution personnelle, une vue d'ensemble sur cette question.

Les expériences que nous avons faites ont donc eu pour but de contrôler tout d'abord l'existence d'une leucocytose digestive chez l'homme normal, et de rechercher en même temps les variations physiologiques du nombre des leucocytes dans le courant de la journée, produites surtout sous l'influence des repas. Une fois orienté dans la question des variations leucocytaires d'origine digestive, nous avons envisagé d'une façon particulière la phase de réactions leucocytaires immédiates puis celle des réactions tardives. Nous n'avons pas la prétention d'essayer d'expliquer, après tant d'autres, à quelle cause peuvent se rattacher les variations du nombre des leucocytes et la leucocytose digestive en particulier. Nous exposerons les différentes théories qui ont été formulées jusqu'à maintenant,

nous y ajouterons nos critiques, et nous nous efforcerons de dégager l'une d'elles, qui nous paraît pouvoir être adoptée, et avec laquelle concordent les faits que nous avons observés au cours de nos expériences.

Pour une première série d'expériences nous nous sommes faits une règle de ne pas modifier les conditions normales d'existence et de régime du sujet. Ainsi nous avons pu étudier les variations leucocytaires dans le courant de la journée sur les sujets normaux ou pouvant être considérée, comme tels. La plupart des sujets auxquels nous nous sommes adressés étaient de vieux chroniques atteints d'affections variées, ne retentissant que peu sur leur état général et les tolérant parfaitement bien.

Ensuite nous avons changé seulement *l'abondance* (la quantité) des repas, tout en conservant les autres conditions normales d'existence. Nous avons aussi fait *déplacer* l'heure des repas, nous avons *supprimé* certains repas. Enfin, nous avons essayé *d'empêcher* ou de *modifier* les réactions ordinaires, par certaines substances susceptibles de modifier les conditions de circulation sanguine.

Nous eussions désiré compléter cette série d'expériences en donnant des repas à composition différente, et aussi des repas neutres (bouillie bismuthée par exemple) pour voir les modifications leucocytaires qui en résulteraient, mais le temps et aussi le service que nous avons à assurer nous en ont empêché pour le moment.

Notre travail comprendra six chapitres. Dans le premier, nous ferons l'historique de la leucocytose digestive. Dans le deuxième nous donnerons la technique que nous avons employée dans nos expériences. Dans

le troisième chapitre nous rapporterons les résultats de nos expériences. Le quatrième chapitre sera consacré aux considérations générales sur les variations leucocytaires d'origine digestive. Dans le cinquième chapitre nous exposerons les différentes théories qui ont été formulées pour expliquer ces variations. Ensuite, nous réserverons le sixième chapitre pour nos conclusions générales, et à la fin nous donnerons les conclusions de notre travail, résumées en quelques points essentiels.

* * *

Chapitre premier.

HISTORIQUE.

L'influence de l'alimentation ou plus exactement, de la digestion sur la richesse du sang en globules blancs est connue depuis longtemps. Elle a suscité de nombreux travaux et de nombreuses discussions.

L'existence de la leucocytose digestive a été admise par *Nasse, Virchow, Moleschott, Dupérié, Sörensen, v. Jaksch, Hofmeister, Pohl, Hayem, Rieder, Japha, Tikhonow, Brodin* et *Saint-Girons* et autres. Mais, par contre, elle a été niée par plusieurs auteurs, parmi lesquels sont *Malassez, Grancher, Charrin, Halla* et *Reinecke.*

C'est *Nasse* qui constate le premier, en 1850, l'influence modificatrice de la digestion sur la composition du sang. Ses recherches n'ont qu'un intérêt purement historique.

Après lui, *Virchow* trouve une augmentation des ganglions mésentériques après les repas et une élévation du nombre des globules blancs du sang.

Moleschott et son école constatent, vers 1854, que le rapport entre le nombre des globules blancs et des globules rouges augmente après le repas. Ils notent

aussi l'influence marquée de la nature albuminoïde de l'aliment sur le taux leucocytaire.

Pendant de longues années la question en reste là. C'est seulement vingt ans après qu'elle a été reprise par Malassez et Grancher.

Grancher (1876) pense que le nombre des leucocytes varie individuellement, indépendamment de la digestion. Sur un seul sujet il a trouvé une légère leucocytose après les repas ; dans la plupart des cas il ne trouve pas de modifications du nombre des leucocytes ou bien il constate qu'il y a même une diminution.

Malassez (1876) ne trouve pas non plus de leucocytose digestive. Les repas sans boissons produiraient même une diminution relative du nombre des globules blancs. Le rapport entre les globules blancs et les globules rouges tomberait de 1/797 à 1/1250.

Dupérié, par contre, constate, après un repas lacté ou végétarien, une diminution du nombre des globules rouges et une augmentation du nombre des globules blancs.

Sörensen, Detoma, Hirt et autres avaient trouvé une augmentation notable du nombre des leucocytes après les repas.

Pour *Bouchut* et *Dubrisay* (1878), l'influence des repas paraît douteuse.

D'après *Hayem* (1880), il existerait une leucocytose digestive chez l'homme, mais peu prononcée. Chez le chien, les variations physiologiques peuvent aller de 3100 à 28 000.

Halla (1883) ne croit pas à l'influence des repas sur la leucocytose. Il trouve même une leucopénie marquée après les repas. Mais il faut remarquer que

Halla faisait ses numérations immédiatement, ou au plus durant une heure à une heure et demie après les repas.

Les expériences que *Reinecke* a fait plus tard pêchent par le même point.

Durant cette première période, la question de la leucocytose digestive, malgré le grand nombre d'expérimentateurs, fait fort peu de progrès. Toutes ces expériences sont faussées par un défaut de technique quelconque. C'est avec raison que *Hayem* déclare en 1889 qu'il faut tenir les recherches faites jusqu'à ce jour comme insuffisantes et comme pêchant toutes par quelque côté contre la rigueur scientifique.

Les expériences que *Pohl* a exécutées à l'Institut de physiologie de Prague, entre 1887 et 1889, paraissent apporter quelques éclaircissements dans la question de la leucocytose digestive. Ces expériences ont été faites sur les chiens, et il en résulte que le nombre de leucocytes augmente en moyenne de 78 % durant la période digestive.

Il donne à ses animaux, après leur avoir fait subir un jour de jeûne, 200 grammes de viande et quelque peu d'eau; il constate alors une forte leucocytose pouvant atteindre 146 pour cent. Il expérimente ensuite avec de l'albumine végétale, et comme il obtient une faible élévation du nombre des leucocytes, il en conclut que l'hyperleucocytose se produit simplement après l'ingestion de l'albumine animale. L'intensité de la leucocytose serait en rapport avec la teneur de l'aliment en albumine animale. Hydrates de carbone, graisses, sels, eau ne produisent pas un tel effet.

Cette leucocytose digestive commence seulement

une heure après le repas. Elle atteint son maximum toujours dans la 3e heure. La baisse n'est pas régulière, souvent rapide, mais d'autres fois très lente. Pour expliquer le phénomène de la leucocytose digestive, il émet l'hypothèse que l'albumine résorbée comme aliment arrive aux tissus sous la forme de cellules vivantes.

Ces recherches de Pohl peuvent être considérées comme les premières suffisamment rigoureuses et qui ont, du même coup, nettement établi la question de la leucocytose digestive. Dès lors on voit se poursuivre de nouvelles recherches. De 1890 à 1899, de très nombreux travaux sur cette question se succèdent. Les expériences portent soit sur les animaux, soit sur les individus jeunes ou adultes.

Rieder (1892), qui expérimente sur l'homme, trouve que, pour produire une leucocytose digestive marquée, il est nécessaire de donner une forte quantité d'albumine à un sujet normal, et que cet état est difficile à interpréter, parce que le nombre des leucocytes subit, même en dehors de la digestion, certaines variations journalières. Il pense que, abstraction faite de l'élément mécanique dans la digestion, l'albumine digérée et résorbée produit une attraction chimiotactique sur les leucocytes et les attire en plus grande quantité dans la circulation.

Les travaux de *Burian et Schur* (1897), *Müller et Ascoli* concluent à l'existence de la leucocytose digestive, qui serait surtout marquée après midi, c'est-à-dire après le principal repas. Ces conclusions ont été acceptées par l'immense majorité des auteurs.

Japha a repris encore une fois cette étude, et il a publié en 1900 une série d'articles, où il a relaté les résul-

tats de nombreuses expériences personnelles. Ses recherches ont été faites chez l'homme adulte et chez l'enfant. Il en résulte que, chez l'adulte, la leucocytose normale présenterait des oscillations périodiques même en période d'inanition.

« Si on a affaire, dit-il, aux heures ordinaires des repas, c'est-à-dire trois fois par jour, on voit que le nombre de leucocytes monte avec une constance remarquable après le repas du midi, et il semble que cela soit indépendant de la quantité d'albumine ingérée. La courbe leucocytaire se maintient quelques heures à cette hauteur. On observe assez souvent une légère ascension après le repas du soir, mais quelquefois aussi on n'observe aucune modification. Le petit déjeuner du matin n'est jamais suivi d'une élévation, mais, au contraire, on observe fréquemment un abaissement dans le nombre des leucocytes, malgré qu'il contienne aussi de l'albumine animale.

« Si, après un jeûne de 18 à 24 heures, on donne le lendemain matin un repas riche en albumine animale, la courbe leucocytaire ne subit aucun changement, mais elle monte toujours après un repas pris à midi, alors même qu'il est peu riche en albumine.

« Enfin, si l'on supprime les repas du matin et du midi, on a alors infailliblement vers le milieu du jour une hyperleucocytose, qui n'est pas d'ailleurs augmentée par un repas que l'on aurait donné la veille au soir.

La leucocytose, dit-il, ne se comporte pas autrement que les autres phénomènes physiologiques, tels que la température, le pouls, la respiration; elle fournit même aux jours de jeûne des oscillations périodiques. A côté de l'influence de l'alimentation, qu'on ne peut

pas nier, il y a aussi la période de la journée qui influe sur le nombre de leucocytes dans le sang circulant. Ces variations périodiques journalières sont, dans une certaine mesure, indépendantes des repas. L'hyperleucocytose digestive n'est pas une partie constitutive de l'absorption de l'albumine, mais elle est un phénomène concomitant, plus ou moins accessoire. »

Japha ne nie donc pas l'existence d'une leucocytose digestive, mais, à l'encontre des données communément admises, il constate qu'il y a aussi une courbe horaire spéciale pour les leucocytes, comparable aux autres courbes physiologiques et quotidiennes, celles de la température, du pouls, de la respiration.

La question a été reprise ensuite par *Tishonow* en 1902, dans sa « Contribution à l'étude de la leucocytose digestive ». Il expérimente sur les hommes sains, âgés de 25 à 40 ans, et il retrouve le maximum de la leucocytose trois à quatre heures après le repas de midi, avec une augmentation moyenne de 30 pour cent du nombre des leucocytes ». En plus, il constate qu'une diminution de leucocytes se produit le plus souvent une heure après l'ingestion des aliments. L'augmentation graduelle qu'il a notée ne commence qu'une à deux heures plus tard.

Cot (1903) expérimente sur les chiens. Il conclut à la réalité de la leucocytose digestive chez le chien, mais elle n'est pas égale pour tous les aliments. La viande crue et la graisse auraient un pouvoir favorisant plus grand que le lait et la viande cuite. Il y a aussi des différences selon les animaux. La splénectomie n'a aucune action sur l'hyperleucocytose alimentaire.

Chez l'homme, *Vanstenberghe et Breton* (1905) cons-

tatent la même réaction leucocytaire. Dans leurs expériences ils procèdent de la manière suivante: première prise de sang le matin à jeun; immédiatement après ils font prendre au sujet un repas comprenant pain et lait; deux heures après ils recueillent de nouveau le sang. Le maximum de la réaction leucocytaire se produirait chez l'homme normal deux heures après le repas chez les cancers de l'estomac et du foie, cette leucocytose post-digestive manque le plus souvent. Ils trouvent en outre que la leucocytose digestive chez l'homme sain dépasse toujours notablement les oscillations journalières de la courbe leucocytaire chez l'homme à jeun.

Notons encore les expériences sur le chien et le chat, faites par *A. Goodall* et *Noel Paton* (1905). Ces auteurs ne trouvent pas de différence entre le nombre des leucocytes dans le sang de la veine et de l'artère mésentérique, pendant le jeûne ou pendant la digestion. Ils concluent que la rate ne joue aucun rôle dans la production de la leucocytose digestive.

Viennent ensuite les travaux de *Ciaccio* et *Pizzini* (1905), de *Keuthe* (1907), *Sirensky* (1908). Nous ne nous arrêterons pas, pour arriver tout de suite à ceux de *Ch. Richet* et *P. Lassablière*. En 1911, ces deux auteurs ont fait une série de communications à la Société de Biologie sur la leucocytose digestive après l'ingestion de viande cuite et crue. Les expériences ont été faites sur les chiens, et elles démontrent que la leucocytose, après l'ingestion de viande crue, est plus forte qu'après l'ingestion de viande cuite. Les auteurs en concluent que ce n'est pas la digestion même qui produit la leucocytose digestive, mais la pénétration des albumi-

noïdes solubles hétérogènes, ayant échappé à l'action digestive, qui stimulent les leucocytes, et que cette stimulation est favorable à la défense de l'organisme. Ils ont basé là-dessus une méthode thérapeutique appelée la zomothérapie.

Galambos (1912) trouve que le taux leucocytaire chez les individus à jeun est un peu moindre que celui compté après un repas. Mais la différence est en général très petite, et ce résultat des examens pratiqués à différentes heures après le repas n'a jamais dépassé la limite supérieure du chiffre qu'on peut trouver chez les individus normaux en dehors de la digestion.

Scheinermann (1914) dit dans sa thèse que la leucocytose digestive apparaît en général une à trois heures après le repas. Mais l'auteur aurait pu tirer encore une autre conclusion de ses expériences, c'est que, dans presque la moitié des cas examinés, il y avait une leucopénie une heure après le repas, suivie d'une leucocytose tardive.

Les recherches de *Brodin* et *Saint-Girons* (1918) se résument dans les conclusions suivantes: chez le sujet normal la digestion s'accompagne constamment de modifications de l'équilibre leucocytaire, portant sur le nombre des globules blancs et la proportion des polynucléaires. Le nombre des leucocytes s'abaisse au débuts, s'élève ensuite et présente deux maxima: l'un d'eux à trois heures après le repas, l'autre de quatre à six heures après.

Les modifications de l'équilibre leucocytaire varient avec chaque individu et surtout avec la nature de l'alimentation. Peu marquées avec un régime végétarien, elles sont surtout intenses avec une alimentation carnée.

Ces auteurs concluent que la leucocytose digestive n'est pas due au travail digestif, mais au passage dans le sang des produits ingérés.

Les mêmes expériences sont refaites encore une fois de plus en 1919 par *Rothacker*, qui voit la leucocytose digestive apparaître une heure après le repas et atteindre son maximum environ 3 heures après le repas. Mais à l'encontre des auteurs précédents, celui-là ne trouve pas que la nourriture riche en albumine produise une leucocytose corrélative. Même avec une nourriture pauvre en albumine il a observé une augmentation sensible des leucocytes.

Récemment, M. Widal est ses collaborateurs, par leurs recherches sur le choc hémoclasique, donnèrent à l'étude des variations leucocytaires d'origine alimentaire un regain d'actualité. De nombreux travaux parurent dans les trois dernières années sur la leucocytose et l'hémoclasie digestives chez l'enfant et chez l'adulte, malades et bien portants. Citons seulement les travaux de *Mauriac, Tinel, Garrelon, Santenoise, Erdmann, Zehnter, Glaser, Pagniez.*

Certains auteurs se sont plus particulièrement attachés à l'étude des variations leucocytaires digestives chez l'enfant. Ils sont partis de l'idée qu'il y a un avantage à faire cette étude chez l'enfant plutôt que chez l'adulte, parce que l'enfant a un organisme plus neuf, ses réactions sont plus simples; de plus l'alimentation lactée exclusive facilité l'expérimentation.

Nous donnons seulement la liste de ces auteurs, sans nous arrêter sur l'analyse de leurs travaux. Ce sont: *Konrad, Gregor, Moro, Japha, Finkelstein, Rosenstern, Wernstedt, Mitchell* et, dans les dernières années,

il faut remarquer particulièrement les travaux de *Dorlencourt, Banu, Paychère, Coronia, Auricchio, Sollier, Lesné* et *Langle, Michel.*

Sur ces derniers travaux nous reviendrons plus tard, au cours de notre travail, lorsque nous exposerons les différentes théories qui ont été formulées pour expliquer ces variations.

Comme on le voit par cet aperçu historique, la question de la leucocytose digestive, malgré les innombrables travaux auxquels elle a donné lieu, est encore loin d'être complètement élucidée.

D'un côté on trouve quelques expérimentateurs qui l'ont niée. De l'autre, la majorité des auteurs qui l'admettent et qui accordent dans la génèse de la production un rôle considérable à l'albumine animale ingérée.

Entre les deux, une troisième théorie trouve place, c'est celle de *Japha.* D'après lui il y a une courbe « horaire » leucocytaire indépendante de la courbe leucocytaire digestive.

* * *

Chapitre II.

TECHNIQUE.

Toutes nos numérations ont été faites avec l'appareil de Hayem-Nachet. L'avantage de ce système est qu'on fait les dilutions du sang dans de petits tubes spéciaux qu'on peut transporter facilement et faire la numération, soit de suite, soit quelques temps après. Ceci est très commode, surtout lorsqu'on a à faire plusieurs prises de sang à peu d'intervalle. Il suffit d'agiter le liquide avec une palette pour rendre le mélange homogène. Les numérations pratiquées de suite ou seulement plusieurs heures après la prise donnent les résultats sensiblement identiques.

Pour préparer le mélange, on verse dans un de ces petits tubes appropriés 500 millimètres cubes de liquide de Hayem, en l'aspirant par une pipette spéciale. Avec une autre pipette capillaire on aspire du sang qu'on veut examiner, jusqu'au trait 2 qui correspond à 2 mm. cubes de sang. On fait couler le sang dans le liquide de Hayem, en soufflant par le tube en caoutchouc et en aspirant ensuite à plusieurs reprises pour laver la pipette capillaire du sang qui resterait sur les parois. On agite pour obtenir un bon mélange de sang et de sérum.

Pour éviter autant que possible les causes d'erreurs, nous nous sommes efforcés de ne pas faire varier les conditions d'expérience pendant toute la durée de l'épreuve. A chaque examen on a prélevé le sang par piqûre de la pulpe d'un doigt, sans désinfection, ni aucune manœuvre préalable, pour éviter, autant que possible, les modifications qui pourraient en résulter. Le sang est aspiré en une seule fois. On a évité de trop presser ou de malaxer le doigt pour faire sourdre le sang. Ces manœuvres peuvent produire des variations leucocytaires indépendantes de toute digestion. Le sang ainsi obtenu par la piqûre du doigt n'est ni artériel ni veineux, c'est un sang mixte.

Pour toute la série d'examens, on s'est servi toujours de la même pipette, constamment nettoyée et soigneusement séchée.

Sur le milieu de la cellule, de manière qu'elle ne touche pas les bords, on met une goutte de mélange sang-sérum; on recouvre de la lamelle en évitant que le liquide touche les bords de la cellule. On met au point et, après les avoir laissés se déposer au fond de la cellule, on compte les globules.

Toutes les numérations ont été faites avec la même cellule de Nachet.

Objectif numéro 5, oculaire numéro 3. La partie qui porte la lentille condensatrice et le quadrillage est fixée à une monture spéciale et centrée, une fois pour toutes, sur le microscope. Grâce à une platine mobile, on peut déplacer la cellule et parcourir ainsi toute la préparation.

Cette méthode de numération des globules sur le sang dilué n'est pas une méthode rigoureusement

exacte. Mais elle est suffisante pour les besoins de la pratique courante et pour l'appréciation des variations assez étendues qu'on trouve en clinique. Cette méthode est, au contraire, très peu exacte, lorsqu'on veut s'en servir pour l'appréciation des phénomènes à variations moins étendues, par exemple l'épreuve de l'hémoclasie digestive. La moindre erreur est multipliée 310 fois. Il suffit d'avoir compté sur les 100 carrés 3 globules blancs de plus ou de moins pour avoir à la fin une erreur de 1000.

Ainsi, pour augmenter autant que possible la précision de la méthode, nos numérations ont porté chaque fois sur 200 carrés de la cellule. La surface de chaque carré étant de 1/25 de millimètre carré (chaque côté du carré est 1/5 de millimètre carré) et la profondeur de la cellule de 1/5 de millimètre, les numérations ont été donc faites sur 1 mm.^{3},6 de la dilution.

* * *

Chapitre III.

EXPÉRIMENTATION.

L'étude expérimentale des variations leucocytaires digestives est rendue très difficile par le fait qu'il y a beaucoup de facteurs extra-digestifs capables de les modifier, de les augmenter ou les diminuer, de telle façon que nous ne voyons, en réalité, qu'une résultante de facteurs multiples. Dans toutes les études qui ont été faites jusqu'à maintenant, on n'a pas suffisamment tenu compte de ces influences multiples; on a toujours observé ce phénomène en bloc, sans qu'on ait taché d'éliminer le grand nombre d'erreurs qui existent.

Comme nous ne connaissons pas, malgré le grand nombre de travaux faits jusqu'à présent, les causes principales capables de modifier les réactions digestives, nous avons dû soumettre la question à une série d'expériences dirigées en « feux croisés », c'est-à dire exécutées de telle façon que, tout en éliminant les causes d'erreurs, on modifie le moins possible les conditions normales de production du phénomène. Nous nous sommes, en outre, préoccupés de respecter le rythme physiologique du fonctionnement des organes.

Toutes nos expériences sont faites en 6 séries. La première série d'expériences nous a permis d'observer

le phénomène brut, c'est-à-dire les variations globales du sang leucocytaire. Dans la deuxième série nous avons étudié spécialement la première phase de réactions digestives. La troisième série était faite pour voir si l'abondance des repas influait sur l'intensité des modifications du taux leucocytaire. Dans la quatrième série, nous avons supprimé certains repas afin de pouvoir suivre les variations leucocytaires à jeun. Une cinquième série avait pour l'objet l'étude des variations leucocitaires digestives en dehors des heures habituels des repas. Et la dernière série a été faite dans le but de voir quelle est la part des phénomènes vaso-moteurs dans la production de ces variations.

Série I.

Dans cette première série d'expériences, nous avons recherché les variations leucocytaires dans le courant de la journée chez les sujets normaux ou pouvant être considérés comme tels, qui menaient leur vie régulière et qui prenaient seulement trois repas par jour, le petit déjeuner du matin, le repas du midi et celui du soir. C'était la seule restriction que nous leur avons imposée, parce que les repas plus nombreux et plus rapprochés empêcheraient de suivre les réactions digestives plus éloignés.

Dans cette série, nous avons seulement six expériences sur quatre sujets différents. Deux de ces sujets étaient des jeunes gens vigoureux; les deux autres ont été un emphysémateux et un sujet atteint de néphrite chronique.

Expérience I		Expérience II		Expérience III		Expérience IV		Expérience V		Expérience VI	
Bl. J. – 67 ans Emphysème Bronch chron.		B. Henri - 41 ans Néphrite chron.		Même sujet que dans l'expérience II		V. — 27 ans Bien portant		Le même sujet que dans l'expérience IV		M. — 24 ans Bien portant	
heure	leucocytes	heure	leucocytes	heure	leucocytes	heure	leucocytes	heure	leucocytes	heure	leucocytes
8	6355	9	7440	9	7130	9	5425	11	5270	11	7440
Café, morceau de pain		Petit déjeuner		Petit déjeuner		Lait 200 gr.		11^{30}	5425	12	7750
9	6665	10	7750	10	8060	9^{20}	4340	Repas complet		Repas complet	
10	6975	11	8215	11	7905	9^{40}	5270	13	5115	13	7440
11	6810	11^{30}	8525	12	8215	10	4650	14	5890	14^{15}	8060
12	7130	12	8060	Repas complet		10^{20}	5890	15	6975	15	8835
Repas ord, mixte		Repas mixte		13	9145	10^{40}	4340	18	6200	18	7440
13	7285	12^{30}	7130	14	9300	11	6860	Repas complet		Repas complet	
14	6975	13	7905	15	10 230	12	6975	19	6200	18^{30}	7130
15	7905	14	7440	16	9455	Repas complet		20	6975		
16	8370	15	9145	17	9145	13	7595				
		16	8650			15	7905				
		17	8835			16	7285				
		17^{30}	8060								
		18	8215								
		Repas mixte									
		18^{30}	7130								

Résumé des résultats.

Expérience	Repas du matin		Repas du midi		Repas du soir
	Augmentation ou diminution du nombre des leucocytes		Augmentation ou diminution du nombre des leucocytes		Augmentation ou diminution des leucocytes dans la 1re heure
	1 h. après	3 h. après	1 h. après	3 h. après	
I	+ 310	+ 465	+ 158	+ 775	—
II	+ 310	+ 620	— 930	+ 1085	— 1085
III	+ 930	+ 930	+ 930	+ 2015	—
IV	+ 1085	+ 1085	+ 620	+ 930	—
V	—	— 1085	— 310	+ 1550	0
VI	—	—	— 310	+ 1085	—
		—			

Série II.

Après cette première série d'expériences, nous avons été un peu déconcertés parce que nous n'avions pas les résultats auxquels nous nous attendions. Tout d'abord, sous l'influence des théories modernes sur l'hémoclasie, une leucopénie immédiate après le repas était pour nous un signe d'insuffisance hépatique. Or, il n'existait aucune raison de supposer que nos sujets eussent une affection hépatique. Ensuite nous n'avions pas observé cette leucocytose digestive classique, admise par beaucoup d'auteurs et qui mériterait ce nom.

Ainsi nous nous sommes proposés d'étudier dans une seconde série les variations leucocytaires de la première heure qui suit le repas. Nous l'avons fait sur un même sujet qui n'avait aucun autre signe d'insuffisance hépatique. Pendant plusieurs jours nous avons

donné, à peu près à la même heure (9 heures du matin), de quantités différentes de lait (une fois 100 gr., trois fois 200 gr., deux fois 400 gr. et une fois 600 gr.), puis nous avons, comme dans l'épreuve de l'hémoclasie digestive, fait une prise de sang 20 minutes après et ensuite une autre 40 minutes plus tard.

Le sujet et celui qui nous a servi pour les expériences 2 et 3 de la première série.

Expérience	Date	Leucocytes avant le repas	Quantité de lait	Leucocytes 20 minutes après le repas	Leucocytes 40 minutes après le repas
I	16 XI 1922	6200	200 gr.	7750	6820
II	17 XI 1922	6200	400 »	8060	5425
III	20 XI 1922	6820	400 »	8215	3735
IV	21 XI 1922	8370	100 »	6820	7440
V	22 XI 1922	9300	600 »	7595	6800
VI	29 XI 1922	8680	200 »	8680	—
VII	30 XI 1922	6975	200 »	7750	10850

Série III.

Comme le rythme ordinaire des repas doit jouer un grand rôle dans la production des phénomènes digestifs de la sécrétion et de la motricité du tube digestif, nous l'avions conservé et nous avons seulement interverti les repas suivant leur abondance. Nous avons voulu voir si l'intensité des modifications leucocytaires était en rapport avec l'abondance des repas.

Dans cette série d'expériences, nous avons donc gardé le rythme normal de la vie et des repas de nos sujets, et nous avons seulement changé *l'abondance* (quantité) des repas. Au lieu du petit déjeuner du matin, nous avons donné un repas complet, composé de viande et d'hydrates de carbone, et celui du midi est réduit à une tasse de lait.

Ici nous avons seulement trois expériences.

Heure	Expérience I Kl. — 72 ans Emphysème Leucocytes	Expérience II V. — 27 ans Bien portant Leucocytes	Expérience III B. H. — 43 ans Néphr. chron. Leucocytes
8^{30}	6200	5580	6045
	—	Repas complet	—
9	6665	6200	5425
10	6975	6045	5890
11	7440	7595	6665
12	7590	7905	7130
	=	Une tasse de lait	—
13	7440	8060	6335
14	7905	7750	6975
15	8060	8525	7130
16	7400	7905	—

Série IV.

Afin de pouvoir apprécier quelle est la part de la digestion de la production des phénomènes leucocytaires, nous avons supprimé certains repas. Seulement,

nous n'avons pas pu prolonger suffisamment ces expériences pour avoir des résultats assez démonstratifs. Dans la première expérience, le sujet a été à jeun depuis la veille jusqu'à 15 heures; dans les deux autres, les sujets ont eu vers 7 heures du matin une tasse de café.

Expérience I		Expérience II		Expérience III	
V. — 27 ans Bien portant		Bl. J. — 67 ans Emphysème-Bronchite chronique		B. H. — 41 ans Néphrite chron.	
heure	Leucocytes	heure	Leucocytes	heure	Leucocytes
8^{30}	4500	11	5735	9	6820
9^{30}	4030	12	6510	10	7285
10^{30}	4805	13	6820	12	7440
12	5270	14	6665	13	7285
13	5425	15	7130	14	7750
14	4805	16	6820	15	8060
15	5735	—	—	—	—

On voit que même à jeun il y a de petites variations du chiffre leucocytaire qui ne dépassent pas 500 à 600 éléments. Il y a aussi une augmentation progressive du taux leucocytaire depuis le matin jusque dans la soirée, mais elle n'atteint pas les chiffres qu'on trouve après les repas.

Série V.

Comme suite des expériences de la série IV, nous avons pratiqué encore 4 expériences dans lesquelles nous avons donné des repas en dehors de l'heure habi-

tuelle. Par ces expériences nous avons voulu établir quelle est la part de la digestion dans la production des phénomènes leucocytaires et si les variations ont le même caractère et la même étendue que dans les circonstances ordinaires.

Expérience I		Expérience II		Expérience III		Expérience IV	
Suite de l'expér. II de la série précédente		Kl. — 72 ans Emphysème		Suite de l'expér. III de la série IV		V. = 27 ans Bien portant	
h.	Leucocytes	h.	Leucocytes	h.	Leucocytes	h.	Leucocytes
16	6820	15	7905	15	8060	10	5270
	Rep. compl.		Rep. compl.		Rep. compl.		Rep. compl.
16^{30}	6200	16	7130	16	8215	11	5735
17	6975	17	7750	17	8680	12	6200
18	7285	18	8060	18	8835	13	5580
19	7905	19	7750	—	—	14	6200
						16	6045

Série VI.

Dans la dernière série de nos expériences, nous avons essayé d'empêcher ou de modifier les réactions leucocytaires digestives par administration de certaines substances susceptibles de modifier les conditions de circulation sanguine, agissant directement sur le calibre des vaisseaux ou par l'intermédiaire du système vago-sympathique.

Expérience I		Expérience II		Expérience III	
Bl. A. — 73 ans Bronchite chron.		B. — 41 ans Néphrite chron.		W. — 54 ans	
heure	Leucocytes	heure	Leucocytes	heure	Leucocytes
9	6200	11^{30}	7905	9^{30}	8060
	Repas 400 gr. lait	12	Repas ord.	9^{40}	Injection de 0,002 d'adrénaline
9^{15}	Injection de 0,001 sulfate d'atropine	12^{15}	Injection de pilocarpine 0,01	10^{10}	6975
		12^{45}	4650	10^{40}	10230
10	7750	13^{15}	5270	11^{10}	8370
11	8525	14^{30}	4960		
12	7905	15	5890		

Dans la première expérience, une injection d'atropine, qui est inhibiteur du vague, produit une leucocytose très forte. Une injection de pilocarpine, qui est excitateur du vague, produit, au contraire, une leucopénie au moment où une leucocytose devrait s'établir. Enfin, une injection d'adrénaline produit une leucocytose de toutes pièces chez un sujet à jeun.

* * *

Chapitre IV.

CONSIDERATIONS GENERALES SUR LES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES D'ORIGINE DIGESTIVE.

1° *Fragilité de l'équilibre leucocitaire.*

Si on fait à un homme bien portant, à jeun, plusieurs examens de sang en série, il est remarquable que, toute erreur de technique mise à part, on ne trouve pas toujours le même chiffre leucocytaire.

L'exposition au froid ou au chaud, les mouvements, l'émotion, toutes les excitations douloureuses provoquent des variations leucocytaires. D'après Kronulitsky il existerait aussi des modifications leucocytaires d'origine psychique, analogues à la sécrétion psychique de l'estomac, et la simple vue des aliments, ou d'une couleur, indiquant la nature de ceux-ci, peuvent modifier le taux leucocytaire.

On a produit des leucopénies en quelque sorte artificielles en comprimant les globes oculaires. Il suffit de lever un bras pour qu'on trouve une différence sensible entre les nombres de leucocytes des deux membres.

Tous ces faits d'expérience conduisent à la notion d'un équilibre leucocytaire fragile et instable même

en dehors de la digestion. C'est à ces variations physiologiques que viennent s'ajouter, soit pour les exagérer, soit pour les contrarier, les variations digestives. Nous n'observons, en réalité, qu'une résultante de plusieurs causes, ce qui explique en partie pourquoi les résultats ne sont pas toujours identiques.

A méconnaître toutes ces causes de perturbations leucocytaires on s'exposerait à tirer de l'examen des couches leucocytaires des conclusions erronées. Il est essentiel de ne tenir compte que des variations suffisamment étendues et d'interpréter avec la plus grande prudence les résultats des épreuves de leucocytose digestive.

Il faut reconnaître cependant que les variations produites par la digestion dépassent en grandeur les autres, et sont plus régulières qu'elles.

2° *Influence de la digestion sur le taux leucocytaire.*

Si on tient compte de cette grande fragilité de l'équilibre leucocytaire et de toutes les causes capables de l'influencer, on conçoit le désaccord qui existe parmi tous ceux qui ont étudié la leucocytose digestive physiologique ; car, suivant l'heure, ou même la minute à laquelle sera faite la prise de sang on pourra enregistrer une leucopénie ou une hyperleucocytose.

De toute façon un état leucocytaire ne peut être caractérisé que par l'établissement d'une *courbe leucocytaire* obtenue à l'aide d'une série de numérations suffisamment rapprochées. Cette ligne sera une ligne brisée ou une sinusoïde. Mais elle aura la tendance plus

ou moins nette de monter ou de baisser. C'est seulement de cette oscillation globale de la courbe leucocytaire qu'il faudra tenir compte pour l'appréciation des variations d'origine digestive.

L'étude analytique des travaux antérieurs et les faits que nous avons observés au cours de nos expériences nous ont amené à considérer dans les phénomènes leucocytaires pendant la période digestive deux phases tout à fait distinctes : une première phase de réactions digestives immédiates, puis une seconde phase de réactions digestives tardives.

A. — *Phase de réactions immédiates.*

Cette première phase de réactions digestives immédiates, qui occupe environ la première heure après l'ingestion des repas, a eté l'objet de nombreuses études dans ces dernières années, surtout depuis que M. Widal a donné la leucopénie digestive comme le signe le plus certain de l'hémoclasie digestive.

Dorlencourt, Banu, Langle, Caronia et *Aurichio,* qui se sont particulièrement attachés à l'étude des variations leucocytaires digestives chez les enfants, ont démontré que la leucopénie est la règle après l'ingestion de lait chez le nourrisson sain. Cette phase leucopénique commence aussitôt après l'ingestion, atteint son maximum entre 20 et 25 minutes et décroît aussitôt le maximum atteint.

Cette leucopénie digestive immédiate serait la réaction normale et constante chez les enfants jusqu'à la puberté ; à partir de la puberté apparaîtrait la leuco-

cytose, qui serait la règle chez les adultes normaux, et la leucopénie constituerait chez eux, de par les recherches de M. Widal, un phénomène d'ordre pathologique, un signe d'insuffisance hépatique.

Or, dans nos expériences, que nous avons faits chez les sujets adultes à foie apparemment normal, nous avons observé, dans cette première période qui occupe la première heure après l'ingestion du repas, tantôt de la leucocytose et tantôt de la leucopénie.

Chez la plupart de nos sujets nous avons pratiqué plusieurs examens, afin de nous assurer de la constance des résultats et nous avons constaté souvent qu'ils répondaient différemment suivant les jours par la leucopénie ou par la leucocytose, plus ou moins prononcées.

Chez le même individu, après un repas semblable on trouvera une fois de l'augmentation du nombre des leucocytes et d'autres fois non. A ce point nos expériences de la série II sont tout à fait démonstratives. Chez le même sujet, dans les conditions identiques, à la même heure et après un repas pareil, nous avons trouvé deux fois l'augmentation du nombre des leucocytes et une fois aucune modification (Expérience 1, 6 et 7). Dans deux autres expériences chez le même sujet, après un repas plus abondant, on trouve une augmentation immédiate (20 minutes après), puis baisse très marquée vers la fin de la première heure (Expérience 2 et 3).

Nous avons constaté cette variabilité des réactions digestives immédiates chez l'adulte dans les mêmes conditions dans lesquelles on pratique l'épreuve de l'hémoclasie digestive. Et comme la leucopénie digestive est donnée comme le signe le plus certain de l'hé-

moclasie, nous ne croyons pas que cette épreuve puisse constituer un moyen d'investigation propre à renseigner sur l'état fonctionnel du foie.

La leucopénie passagère est un symptôme très commun : elle a pu être constatée après une foule d'influences ; la leucopénie de la première phase digestive n'en est qu'une forme particulière où la responsabilité de l'insuffisance hépatique est plus que douteuse.

D'ailleurs, les travaux récents de *Aubertin, Glaser, Charlotte Erdmann* et *Zehnter* tendent à refuser toute valeur à l'épreuve de l'hémoclasie digestive pour le diagnostic de l'insuffisance hépatique.

B. — *Réactions digestives tardives.*

Après cette première phase de réactions immédiates, qui est caractérisée chez les enfants par une leucopénie brusque et transitoire, et pendant laquelle on trouve chez l'adulte tantôt une leucocytose, tantôt une leucopénie, survient une période d'oscillations leucocytaires digestives. Cette période occupe la deuxième heure, jusqu'à ce que le taux leucocytaire se décide à monter brusquement dans la troisième heure pour donner la leucocytose digestive classique.

Pour éviter une cause d'erreurs dans l'interprétation du phénomène il faut définir ce qu'on considère comme augmentation suffisante pour qu'on puisse parler de leucocytose digestive. Nous appelons donc du nom de leucocytose une élévation du taux leucocytaire dépassant au moins d'un quart le taux primitif, c'est-à-dire celui avant le repas.

Comme nous avons vu dans l'historique de la question, la grande majorité des auteurs admettent qu'après les repas, et pendant les quelques heures de la digestion, le nombre de globules blancs dans le sang périphérique augmente et monte facilement à 8000 et 10 000 chez l'individu normal.

Nos recherches ne font que confirmer encore une fois de plus ces constatations. Nous avons trouvé aussi cette leucocytose qui, après les oscillations, atteint son maximum dans la troisième heure après de repas. Cependant elle n'arrive pas à dépasser d'un quart le taux primitif.

* * *

Chapitre V.

MÉCANISME DE PRODUCTION DES VARIATIONS LEUCOCYTAIRES DIGESTIVES ET LEUR SIGNIFICATION PHYSIOLOGIQUE.

Une fois les variations leucocytaires admises, la question se pose: à quoi correspondent ces variations, par quel mécanisme sont-elles déterminées? La leucocytose digestive est-elle une leucocytose vraie ou leucocytose apparente, c'est-à-dire y a-t-il une augmentation réelle du nombre total des leucocytes ou bien s'agit-t-il d'une répartition particulière des leucocytes dans le système circulatoire?

Avant d'essayer de trouver une réponse pour chacune de ces questions, il nous paraît nécessaire d'étudier les différentes théories qui ont été formulées pour expliquer le mécanisme de production et la signification physiologique de ces modifications du taux leucocytaire.

Certaines de ces théories ne se préoccupent que des phases leucopéniques digestives, d'autres sont formulées pour expliquer seulement les phases de leucocytose. Enfin, il y a des théories qui sont assez souples pour pouvoir s'adapter à l'explication de toutes les

variations d'origine digestive. Nous les avons groupées suivant le mécanisme de production qu'elles ont pris pour base. Ainsi il y en a cinq catégories :

1° Théories de la destruction leucocytaire (leucocytolyse) ;
2° Théorie de la migration leucocytaire (chimiotactisme) ;
3° Théories de la néoformation leucocytaire ;
4° Théorie circulatoire ;
5° Théorie neuro-vasculaire.

1° *Théories de la destruction leucocytaire* (*leucocytolyse*).

Ces théories ont été formulées pour expliquer seulement les phases leucopéniques. Elles admettent que la leucopénie digestive serait due à la destruction leucocytaire.

D'après *Nolf*, ce serait la substance alimentaire elle-même qui, se répandant dans la circulation, détruirait directement les leucocytes. Cette explication a été formulée à propos de la leucopénie produite par les injections intra-veineuses de diverses substances du groupe des propeptones.

Cette conception n'a plus de partisans à l'heure actuelle.

Une autre théorie a rallié un grand nombre d'auteurs à la suite de *Bothkine* et son école, c'est celle de la leucocytalyse. D'après cette théorie, les globules blancs seraient rendus fragiles, puis détruits par des ferments spéciaux, appelés leucocytolysines, qui prennent naissance dans la rate. Le foie fabriquerait des antileuco-

cytolysines, chargées de neutraliser les leucocytolysines, au moment où la leucopénie est remplacée par la leucocytose.

Comme partisans de cette théorie, il faut citer: *Manoukhine*, *Kronulitsky* et Mlle *Condat*. Leurs travaux s'appuient, non sur des numérations globulaires directes, mais sur la constatation, par une méthode particulière et assez compliquée, du pouvoir leucolytique du sérum ou du plasma, et de la diminution de la résistance leucocytaire.

A part la technique très compliquée, toutes ces recherches étant faites sur le sang *in vitro*, rien ne prouve que les faits se passent de la même façon *in vivo*.

M. *Kronulitsky*, au cours de ses expériences sur la leucocytose digestive, faites chez l'homme et chez le chien, a constaté que cinq minutes après la prise de la nourriture il se produit déjà une baisse leucocytaire (près de 1000 leucocytes par millimètre cube chez l'homme, plus de 1000 chez le chien). En même temps le sérum acquiert des propriétés leucocytolytiques. Ce phénomène va en s'accentuant, puis disparaît peu à peu vers la quatrième heure et, avec la leucocytose dite digestive, on trouve dans le sérum les propriétés antileucocytolytiques.

Le même auteur a pu constater aussi que la seule vue de viande fait apparaître chez le chien une leucopénie, de même que la vue d'une lumière rouge évoquant la sensation de viande. Il en conclue que c'est le système nerveux central, le psychisme (l'appétit) qui influe sur la morphologie et les propriétés leiochémiques du sang.

La leucopénie apparaissant immédiatement après l'ingestion des aliments, il est impossible d'admettre

que la substance alimentaire, ayant passé dans la circulation et ayant provoqué la formation des leucocytolysines, celles-ci, après avoir été à leur tour mises en circulation, aient pu détruire un si grand nombre de leucocytes. En effet, d'après les recherches de Kronulitsky, 30 % des globules blancs seraient détruits cinq minutes après la prise de nourriture. Il est difficile d'admettre qu'à chaque ingestion ou digestion il se produit une destruction leucocytaire aussi intense, qui atteignerait même un tiers du nombre total des leucocytes.

2° *Théorie de la migration leucocytaire* (*chimiotactisme*).

Cette théorie, comme celle de la destruction leucocytaire, a été formulée pour expliquer seulement la phase de leucopénie digestive. Elle admet que cette leucopénie est en réalité une fausse leucopénie, une leucopénie exclusivement périphérique, produite par un changement de répartition des leucocytes.

Pour MM. *Dorlencourt* et *Sollier*, le mécanisme de production de cette leucopénie c'est le chimiotactisme positif de certaines substances qui attirent les leucocytes de l'organisme vers les territoires où cette substance active se trouve à son degré de concentration le plus élevé. Pendant la digestion, les substances exerçant sur les leucocytes un chimiotactisme positif actif, passent à travers la muqueuse digestive; il en résulte un appel considérable des leucocytes vers la paroi du tube digestif, vers les capillaires sanguins et lymphatiques correspondants. Cet afflux leucocytaire vers un territoire particulier de l'organisme produit une pénurie de leucocytes dans le reste de l'orga-

nisme, et si on examine un échantillon du sang périphérique, on constate une leucopénie. Mais cette leucopénie est une fausse leucopénie, parce qu'elle est produite par une inégale répartition des globules blancs.

D'après les mêmes auteurs, cette action chimiotactique s'exercerait au maximum sur les leucocytes polynucléaires. Ceux-là donc disparaîtraient les premiers et en plus grande proportion du sang périphérique. Ainsi s'expliquerait l'inversion de la formule leucocytaire qu'on observe dans l'hémoclasie digestive.

Pour prouver que la leucopénie est due à ce phénomène du chimiotactisme positif exercé sur les leucocytes par les albuminoïdes incomplètement désintégrés, on a essayé de provoquer le même phénomène par l'ingestion d'autres substances à pouvoir chimiotactique positif, comme l'iode ou l'essence de térébentine. En réalité on a observé dans ces cas régulièrement une leucopénie, mais cette analogie est probablement seulement apparente.

D'ailleurs, le même phénomène de chimiotaxis cellulaire a été invoqué déjà par *Gregor* et par *Rieder* pour expliquer la phase de *leucocytose* digestive. Ils admettaient que cette leucocytose est suscitée par la présence dans le sang des produits digérés et des substances digestives.

3° *Théories de la néoformation leucocytaire.*

Pour *Virchov,* la leucocytose digestive, comme toute autre leucocytose, est le produit d'une excitation des glandes lymphatiques.

Hofmeister donne une explication d'ordre anatomique.

Il admet que l'absorption des substances albuminoïdes produit l'hypergénèse du tissu lymphoïde de l'intestin; les cellules de ce tissu sont déversées ensuite dans la circulation.

Burian et *Schur* comparent la leucocytose digestive à toutes les leucocytoses infectieuses. Il s'agirait, suivant eux, d'un processus de réaction contre les substances nuisibles introduites dans le sang avec les produits d'élaboration des aliments.

D'après *Vanstenberghe* et *Breton*, la leucocytose digestive physiologique serait absolument comparable à celle que les microbes et leurs toxines produisent quand ils se développent dans l'organisme.

Lassablière et *Richet*, trouvant une leucocytose plus forte après l'ingestion de viande crue qu'après celle de la viande cuite, concluent que cette leucocytose est une sorte de réaction leucocytaire contre les albumines hétérogènes qui ont échappé à l'action des sucs digestifs et ont pénétré dans la circulation.

Pohl, *Sirensky*, *Plavinski*, *Brodin* et *Saint Girons* sont arrivés aux conclusions analogues. Tous ces auteurs trouvant une leucocytose digestive surtout prononcée après l'ingestion des albuminoïdes, ont été amenés à penser que l'augmentation du nombre des leucocytes est provoquée par le passage dans le sang des produits de digestion de ces substances.

Mais d'autres auteurs, comme *Ciaccio* et *Pagniez*, ayant observé que l'ingestion d'une solution d'acide chlorhydrique provoque une réaction leucocytaire analogue à celle qu'on trouve après un repas de protéines, sont arrivés à la conclusion différente, c'est-à-dire que la leucocytose digestive n'est pas déterminée par le

passage dans le sang des produits de digestion des protéines, mais par l'acide chlorhydrique sécrété par l'estomac. M. Pagniez trouve une confirmation de cette manière de voir dans le fait qu'un homme atteint de néoplasme de l'estomac et ne présentant pas de leucocytose digestive, probablement par suite d'anachlorhydrie, en fait une après l'ingestion de l'acide chlorhydrique.

Toutes ces théories admettent donc une prolifération et augmentation effective du nombre des leucocytes dans le sang circulant.

L'argument décisif contre cette hypothèse est d'abord le fait qu'on observe souvent des leucocytoses postprandiales à apparition précoce, et ensuite, que la leucocytose digestive atteint déjà son maximum deux heures après le repas et décroît ensuite. Or, les enseignements de la physiologie nous disent qu'il faut beaucoup plus de temps pour que les produits de digestion soient résorbés et qu'ils arrivent dans la circulation générale.

Nous mentionnons à la fin la théorie de *Goldscheider* et *Jacob* qui est en quelque sorte intermédiaire entre celles de néoformation leucocytaire et les théories circulatoires. D'après ces auteurs il n'y a pas une néoformation réelle, mais un déplacement des leucocytes préformés, tenus en réserve dans les organes qui les fabriquent.

4° *Théorie circulaire.*

Il y a déjà longtemps que *Schultz* avait prétendu que la leucocytose digestive était due tout simplement à une inégale répartition des globules blancs. L'argu-

ment décisif pour son interprétation est le fait qu'on voit cette leucocytose apparaître en très peu de temps après le repas et que cette augmentation de 25 à 50 % de leucocytes peut disparaître à la suite d'un effort ou d'un exercice. Cette rapidité d'apparition et de disparition des leucocytes ne peut pas se concilier avec l'hypothèse d'une néoformation et répond, au contraire, très bien à celle d'un déplacement.

Cette théorie de Schultz n'a pas eu de succès parce qu'elle a été trop exclusive. Pourtant il y avait en elle une part de vérité, comme nous le verrons plus loin.

Pour comprendre comment une leucocytose constatée dans le sang périphérique peut être tout simplement une fausse leucocytose, il nous paraît nécessaire d'étudier en général la question de répartition des globules blancs dans le réseau vasculaire.

Dans les interprétations qui ont été données des variations leucocytaires qu'on trouve au cours des expériences, on n'a pas toujours tenu compte du mode de répartition des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire. On pense généralement que le sang périphérique représente un échantillon et un liquide homogène. Mais, en réalité, il semble résulter de nombreux travaux qui ont traité la question de la répartition des globules blancs dans le système circulatoire que, même chez un sujet normal et à l'état de repos, les leucocytes sont inégalement répartis dans les différentes parties de l'arbre circulatoire.

Suivant Jolly, « le sang du cœur, le sang des artères, le sang des grosses veines contient moins de leucocytes que le sang périphérique veineux et capillaire. La composition du sang des gros vaisseaux profonds

est assez constante; celle du sang périphérique l'est beaucoup moins. Ces différences sont en rapport avec les conditions de la circulation: elles existent surtout là où les actions mécaniques ou vaso-motrices peuvent modifier le cours du sang. »

On trouvera l'explication de ces faits dans l'étude des conditions physiques de la circulation.

L'écoulement des liquides dans les tubes se fait suivant la loi de *Poiseuille-Helmholtz*. D'après cette loi le courant liquide ne se meut pas uniformément dans toutes ses parties. Le mouvement de la portion du liquide qui se trouve contre les parois est presque nul. La vitesse augmente vers le centre et atteint le maximum dans l'axe du tube. Un tel courant peut être représenté comme une série de cylindres liquides concentriques, dont ceux au centre ont une vitesse de plus en plus grande.

S'il s'agit, comme dans le cas de sang, de liquide contenant en suspension des corps à poids spécifique différent, ceux à poids spécifique plus grand seront entraînés par le courant axial, tandis que les corps à poids spécifique plus faible seront refoulés vers la périphérie. Lorsque le liquide qui contient les corps en suspension est d'un poids spécifique plus faible que les corps eux-mêmes, on trouvera tout à fait à la périphérie, le long des parois du tube, une zone ne contenant que du liquide pur (l'espace de Poiseuille).

Le poids spécifique du plasma est 1027 et celui des globules rouges 1080 à 1087. Les leucocytes ont un poids spécifique plus faible que les globules rouges. Si on laisse sédimenter le sang, les couches les plus supérieures sont constituées par les leucocytes. Dans ces conditions on prévoit déjà quelle sera la disposition des globules rouges et blancs dans le torrent circulatoire.

En effet, depuis Poiseuille (1836), on sait que les globules rouges cheminent au centre du vaisseau, serrés, entraînés rapidement, formant le courant axial; si l'on se rapproche de la paroi, leur mouvement se ralentit. Enfin, tout à fait à la périphérie et le long de la paroi, il existe une zone transparente, ne contenant presque pas de globules rouges (couche inerte ou immobile de Poiseuille, couche retardée de Marey). Cette couche externe contient presque uniquement des leucocytes qui cheminent lentement le long de la paroi. Leur mouvement est 10 à 15 fois plus lent que celui des globules rouges dans le courant central; ils roulent sur eux-mêmes le long de la paroi, grâce à leur viscosité et aux mouvements actifs dont ils sont doués.

Cette zone inerte étant le produit de deux facteurs, la vitesse du sang et le calibre du vaisseau, elle augmentera avec la vitesse du courant, l'autre facteur restant le même. Dans les gros vaisseaux la zone inerte sera relativement très réduite, mais plus le calibre du vaisseau se réduit, plus la zone inerte prendra de l'importance par rapport au courant axial. Enfin, dans les capillaires anatomiques, où les globules ont juste la place de passer, il ne peut plus être question de zone inerte ou de courant axial.

Ces deux éléments, le courant périphérique (zone inerte) et le courant central, croissent avec la vitesse du sang, mais à vitesse égale, le courant axial variera avec la surface de section du vaisseau; le courant périphérique, dépendant de la surface de la paroi, variera avec la circonférence de la section du même vaisseau; il augmentera et diminuera donc plus lentement que le premier.

Etant donnée la grande différence de composition globulaire entre les deux parties du courant, le courant central, contenant à l'état normal une proportion à peu près constante d'hématies et de leucocytes, et le courant périphérique presque uniquement leucocytaire, si donc, dans le même vaisseau, le calibre croît, le sang provenant de ce vaisseau contiendra une faible proportion de leucocytes. Inversement, si le calibre du vaisseau diminue, le sang de la même piqûre contiendra une proportion plus forte de leucocytes.

Cette répartition inégale des leucocytes dans l'arbre circulatoire, régie par les lois générales de la mécanique circulatoire que nous venons d'exposer, a été très bien mise en évidence par M. *Bard* et son élève *Kampmann* à propos de la « leucocytose digitalique ». Ces auteurs ont démontré que cette leucocytose qu'on observe chez les pneumoniques traités par la digitale est en réalité une leucocytose exclusivement périphérique et en rapport avec les influences vaso-motrices produites par le médicament. Elle apparaît chez l'individu sain comme chez l'individu malade, après l'administration de la digitale. Dans ces expériences sur les lapins, M. *Kampmann* a constaté que le sang périphérique contient dans ce cas considérablement plus de leucocytes que le sang du cœur. La digitale renforçant l'énergie cardiaque augmente la vitesse du sang. D'autre part elle produit une vaso-constriction généralisée. Dans ces conditions la couche inerte dans les vaisseaux périphériques est augmentée et les leucocytes se trouvent en plus grand nombre dans le sang périphérique. Il s'agit dans ce cas d'une *leucocytose apparente,* d'une *leucocytose de répartition.*

Une fois ces faits admis, revenons à notre question primitive: la leucocytose et la leucopénie digestive sont-elles des modifications réelles dans le nombre total des leucocytes ou bien s'agit-il des répartitions particulières des leucocytes dans l'arbre circulatoire ?

De ce qui précède, il paraît tout à fait évident que les conditions mécaniques et dynamiques de la circulation doivent jouer un grand rôle dans la production des variations leucocytaires. Mais la tendance naturelle à généraliser les faits a amené certains auteurs à considérer toutes les modifications du taux leucocytaire comme étant purement périphériques et ne dépendant que des lois de la mécanique circulatoire. Ainsi, dernièrement, *Glaser* a dit dans une de ses publications: « Les modifications leucocytaires digestives ne représentent qu'un simple changement dans la répartition des globules blancs qui se passe uniquement dans les capillaires cutanés ». On verra plus loin comment il explique le mécanisme de production de ces changements dans la répartition des leucocytes par l'intervention de l'élément nerveux.

5° *Théorie neuro-vasculaire.*

Les travaux de *Ganelon, Sartenoise* et *Tinel* introduisent dans la production des variations leucocytaires une notion nouvelle: la nécessité « d'un état particulier du système neuro-végétatif avec prédominance de l'un des systèmes antagonistes. Il apparaît à la lueur de leurs recherches que, dans la production des variations du taux leucocytaire, le rôle important revient aux ac-

tions vaso-motrices et aux changements de calibre des vaisseaux. Ces variations du calibre des capillaires sont sous la dépendance du système nerveux végétatif.

L'excitation du sympathique, facteur de vaso-constriction, est suivie de leucocytose, celle du vague, vaso-dilatatrice, entraînant la leucopénie. L'équilibre vago-sympathique étant très instable, chaque fois qu'il y aura la prédominance du système sympathique, il se produira une vaso-constriction périphérique et une leucocytose et, au contraire, lorsqu'il y aura la prédominance du vague, il y aura une vaso-dilatation et leucopénie. Pour preuve que les phénomènes se passent ainsi, on a excité artificiellement soit le vague, soit le sympathique (moyens pharmacodynamiques, excitation électrique) et on a vu que les variations leucocytaires se produisent dans le sens indiqué.

Les expériences de *Camus* et *Pagniez* montrent que l'excitation électrique du pneumogastrique est suivie d'une chute brusque du nombre des leucocytes, contemporaine d'une baisse de la pression. Les expériences de *Kronulitsky* confirment les mêmes faits.

Tinel et *Santenoise* ont trouvé que, chez les sujets vagotoniques, la compression oculaire suffit à provoquer instantanément une leucopénie qui disparaît dès qu'on cesse la compression.

L'étude des variations brusques du taux leucocytaire sous l'influence des différents facteurs montre qu'on assiste, en somme, à des phénomènes identiques. Que cela soit la douleur, le froid ou la chaleur, l'émotion ou la colère, l'excitation électrique ou pharmacodynamique, il s'agit dans tous ces cas des excitations du système nerveux végétatif, qui est le régulateur de la

circulation périphérique. Suivant que l'excitation porte sur l'un ou l'autre des antagonistes, le vague ou le sympathique, on a une vaso dilatation ou vaso-constriction des capillaires périphériques et, par conséquent, une leucopénie ou leucocytose.

D'après les recherches relativement récentes, les phénomènes hématologiques du choc hémoclasique sont les manifestations uniquement périphériques qui se rattachent surtout à des actions vaso-motrices. Ainsi, la leucopénie digestive du choc hémoclasique serait la fonction de vaso-dilatation des capillaires cutanés.

Pour *Glaser*, toutes les modifications leucocytaires d'origine digestive sont fonction du diamètre des capillaires. Comme le calibre des vaisseaux dépend du système nerveux végétatif, il s'agirait au fond de simples réflexes vasculaires à point de départ digestif.

* * *

Chapitre VI.

CONCLUSIONS GENERALES.

Dans les études qui ont été faites jusqu'à présent sur les variations leucocytaires d'origine digestive on a péché par plusieurs points. Tout d'abord on n'a pas suffisamment tenu compte des autres facteurs physiologiques capables de produire des modifications du taux leucocytaire et d'influencer les variations d'origine digestive. Ensuite, les conditions dans lesquelles la plupart des expériences ont été pratiquées s'éloignent des conditions normales. Le rythme des phénomènes de la vie, du fonctionnement des organes, les habitudes des sujets n'ont pas été respectés.

Les nombreuses théories qui ont été formulées pour expliquer le mécanisme de production et la signification des variations leucocytaires digestives, ont toutes un défaut commun, c'est qu'elles ont été basées sur l'observation de faits particuliers et que chaque fois on a voulu en faire des lois générales.

Ayant repris la question nous avons, sans aucune idée préconçue, voulu établir tout d'abord la courbe leucocytaire journalière de l'homme normal, sans modifier en rien les conditions normales de son existence. Mais nous ne sommes pas arrivé à donner une courbe

schématique moyenne. L'équilibre leucocytaire de l'homme est tellement instable que la courbe devient une ligne brisée à oscillations plus ou moins accentuées. Ces variations ne sont jamais identiques et n'ont rien d'absolu. Elles varient non seulement d'un sujet à l'autre, mais aussi chez le même sujet d'un repas à un autre; elles portent sur le moment d'apparition des diverses phases, sur leur intensité et sur leur durée.

Il existe aussi des variations périodiques journalières, trouvées par Japha, assez analogues chez tous les individus, indépendantes des repas. Nous les avons observées également (série IV de nos expériences); elles se produisent même à jeun, mais — fait important — elles n'atteignent jamais celles qu'on observe après les repas.

Parmi les phénomènes leucocytaires de la période digestive il faut distinguer deux phases caractéristiques : une première phase de *réactions digestives immédiates*, puis une autre de *réactions digestives tardives*. Entre les deux il y a une phase intermédiaire, caractérisée par des oscillations et l'instabilité de l'équilibre leucocytaire.

Nous proposons cette distinction des différentes phases par ce qu'elles sont chacune suffisamment caractéristiques, et ensuite, parce qu'elles relèvent probablement de causes différentes.

La première phase de réaction leucocytaire est variable d'un sujet à l'autre. Elle est souvent représentée par de la leucopénie même chez l'homme bien portant. Elle commence aussitôt après le repas, atteint son maximum entre 20 et 40 minutes après, et se continue par une phase durant 1 heure à 1 heure et demie, pendant laquelle les oscillations sont plus grandes.

Cette seconde phase est suivie par une troisième qui est commune à tous les sujets normaux : c'est la phase de leucocytose digestive classique. Elle atteint son maximum vers la troisième ou la quatrième heure et décroît ensuite. Elle n'atteint pas cependant des chiffres considérables. On trouve ordinairement une élévation de 1000 à 1500 éléments. Rarement on voit une augmentation plus forte; mais elle ne dépasse pas le quart du taux primitif, c'est-à-dire celui que l'on constate immédiatement avant le repas.

Cette leucocytose tardive qu'on appelle « digestive » pourrait être appelée « la leucocytose d'absorption » parce qu'elle se produit au moment de l'absorption, mais cette dénomination laisserait peut-être préjuger de la nature de la leucocytose.

Quant à la nature de ces variations digestives, nos expériences ne sont pas suffisantes pour nous permettre d'avoir une idée affirmative à ce sujet. Cependant il nous semble que toutes les variations brusques, et celles aussi qui se produisent au début de la période digestive, sont des modifications périphériques, dues à une répartition différente des leucocytes dans l'arbre circulatoire, et qui peuvent se rattacher à des actions vasomotrices. Les variations leucocytaires de la première phase digestive seraient donc des modifications purement périphériques produites par les réactions neuro-vasculaires à point de départ digestif.

La leucocytose tardive paraît relever d'un mécanisme plus complexe. A côté des facteurs neuro-vasculaires il y a certainement encore d'autres facteurs que nous connaissons mal ou pas du tout. Parmi ceux-là se trouvent probablement les actions chimiotaxiques, les mo-

difications de la motilité ou de la viscosité des leucocytes, peut-être aussi une augmentation réelle du nombre des leucocytes.

D'ailleurs nous ne croyons pas qu'il y ait une leucocytose et une leucopénie; celle-ci comme celle-là sont la résultante de réactions très diverses.

C'est dans ces conditions qu'il faut chercher les causes principales de la production de ces variations leucocytaires. Vouloir pénétrer plus loin dans l'intimité du phénomène, vouloir faire tenir son explication dans un mot, nous paraît prématuré à l'heure actuelle.

* * *

CONCLUSIONS.

Parmi les variations du taux leucocytaire qui se produisent chez l'homme normal après les repas, il faut particulièrement distinguer les réactions post-prandiales immédiates et les réactions digestives tardives. Les premières sont très variables suivant les individus, et même chez un même individu d'un jour à l'autre. On trouve fréquemment une leucopénie dans cette première phase qui occupe la première heure après le repas, tandis que les réactions tardives consistent en une élévation presque constante du nombre des leucocytes chez tout individu sain. C'est cette seconde phase qui constitue la leucocytose digestive classique. Elle commence, au bout de la première heure qui suit le repas, par une période d'oscillations digestives, pour monter ensuite rapidement et atteindre son maximum vers la troisième ou la quatrième heure, et décroît ensuite; elle n'atteint jamais des chiffres considérables, et ne dépasse pas les écarts qu'on peut trouver entre deux sujets normaux en dehors de la digestion.

Les variations leucocytaires de la première phase paraissent être de simples modifications périphériques produites par les réactions neuro-vasculaires à point de départ digestif.

La leucocytose tardive relève probablement d'un mécanisme plus complexe.

Vu :
Le Président de la thèse:
L. BARD.

Vu :
Le Doyen de la faculté
WEISS.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Strasbourg :
CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

1. Agasse-Lafont. — *Variations pathologiques du nombre des leucocytes et de la formule leucocytaire.* (Traité de Pathologie médicale par Sergent, Rubadeau-Dumas, L. Babonneix. Paris, 1922, T. X, p. 201.)
2. Argand et Billard. — *Inversion de la formule leucocytaire sous l'influence de l'inanition.* C. R. Soc. biol., 31 mai 1911, p. 746.
3. Arloing et Langeron. — *Sur les conditions de production des leucopénies dans les crises hémoclasiques. provoquées en dehors du choc anaphylactiques.* Acad. méd., octobre 1922.
4. Arloing et Langeron. — *Données expérimentales sur la valeur seméiologique de la leucopénie des crises hémoclasiques.* Soc. méd. des Hôpitaux de Lyon, 12 décembre 1922.
5. Ascoli. — *De l'hyperleucocytose digestive.* Policlinico, Rome, 1896, p. 501-582.
6. Aubertin. — *De la valeur pratique de l'hémoclasie digestive, signe de l'insuffisance hépatique.* Soc. biol., Bordeaux, 7 février 1922, p. 184.
7. Auricchio, L. — *La razione leucocitaria digestiva nel neonato.* Naples 1921.
8. Bard. — *Mécanisme et signification de la leucocytose digitalique.* C. R. Soc. biol., 16 décembre 1905, p. 636.
9. Bouchut et Dubrisay. — *De la numération des globules du sang à l'état normal et à l'état pathologique chez les adultes et chez les enfants.* Gazette méd. de Paris, 1878, p. 168 et 178.

10. Brenas, Pierre. — *Les variations leucocytaires chez le nourrisson.* Thèse de Nancy, 1923.

11. Brodin et Saint-Girons. — *Contribution à l'étude de la leucocytose.* C. R. Acad. des Sciences, 18 février 1918.

12. Broido. — *Travaux russes sur la leucocytose.* Gaz. hebd. de méd. et chir., 1895, nº 36, p. 421.

13. Burian et Schur. — *Verdauungshyperleucocytose und Verdauung.* Wiener klin. Wochenschrift, 1897, p. 137-140.

14. Camus et Pagniez. — *Relations entre les variations de la pression artérielle et la teneur du sang en leucocytes et en hématies.* C. R. Soc. biol. 25 janvier 1908, p. 120.

15. Caronia et Auricchio. — *Sur la génèse de la leucocytose digestive chez le nourrisson.* La Pediatria, Naples 15 décembre 1920.

16. Ciaccio et Pizzini. — *Modifications histol. de la rate pendant la digestion.* Arch. de méd. expér. 1905, p. 129-146.

17. Ciaccio. — *Sur le mécanisme de la leucocytose digestive.* Presse médicale, 24 mars 1923, p. 277.

18. Claude, Santenoise et Schiff. — *Variations digestives du taux leucocytaire ; rapports avec l'insuffisance hépatique et le tonus vaso-sympathique* C. R. Soc. biol., 17 mars 1923, p. 686-688.

19. Condat (Mlle M.). — *Leucocytalyse et fragilité leucocytaire.* Thèse de Paris, 1916.

20. Cot. — *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez le chien normal et le chien splénectomisé.* Thèse de Lyon, 1903.

21. Dorlencourt, Banu et Paychère. — *Recherches sur la leucocytose digestive chez le nourrisson.* Paris médical, 13 août 1921, p. 129-132.

22. Dorlencourt, Banu et Paychere. — *Leucopénie et hyperleucocytose chez le nourrisson par ingestion de minimes quantités d'iode.* C. R. Soc. biol., 9 juillet 1921, p. 304.

23. Drouet. — *Le choc vasculo-sympathique. Quelques considérations sur le mécanisme des crises hémoclasiques*

et leur traitement préventif. Journ. de méd. de Paris, 10 août 1921.

24. Dupérié. — *Variations physiologiques dans l'état anatomique des globules du sang*. Thèse de Paris, 1878.
25. Ellermann und Erlandsen. — *Beitr. z. Studium d. physiologischen Schwankungen in der Leukozytenzahl*. Arch. f. exper. Path. u. Pharmacologie. Bd. LXIV.
26. Erdmann, Charlotte. — *Recherches sur la crise hémoclasique de Widal*. Medizinische Klinik, Nr. 14, 2 avril 1922.
27. Froin. — *Mécanisme régulateur des leucocytes*. C. R. Soc. biol., n° 28, 1907.
28. Galambos. — *Ueber das normale qualitative Blutbild*. Fol. hæmatologica, 1912, p. 153-176.
29. Garrelon et Santenoise. — *Modifications des variations leucocytaires du choc peptonique consécutives aux modifications de l'excitabilité du système nerveux organo-végétatif*. C. R. Soc. biol., 19 novembre 1921, p. 903-905.
30. Garrelon, Santenoise et Tinel. — *Vago-sympathique*. Presse médicale, 7 avril 1923, p. 323-325.
31. Glaser. — *Le réflexe abdominal du vague (la leucopénie vagotonique)*. Medizinische Klinik, Berlin, 9 avril 1922. (In Presse médicale, n° 74, 1922.)
32. Glaser et Buschmann. — *La leucopénie vagotonique dans les névroses ; interprétation de la crise hémoclasique*. D. med. Wochenschrift, 23 février 1923. (In Presse médicale, n° 32, 1923.)
33. Goldscheider et Jacob. — *Ueber die Variationen der Leucozytose*. Zeitschrift f. klin. Med., 1894, t. XXV, p. 373.
34. Goodall et Noel Paton. — *Digestive leukocytosis*. Journal of Physiology, 1905, p. 20.
35. Gräff. — *Leukozytenverschiebungen im Blute*. Deutsche med. Wochenschr., 1921, p. 204.
36. Grancher. — *Leucocytose physiologique*. C. R. Soc. biol., 27 mai 1876. (In Gazette médicale de Paris, 1876, p. 297.)

37. Grawitz. — *Klinische Pathologie des Blutes.* 1902, p. 447.
38. Hagen-Lennep. — *Periodische, konstitutionelle und pathologische Schwankungen im Verhalten der Blutkapillaren.* Deutsche medizinische Wochenschr., Nr. 45, 1922.
39. Halla. — Prager Zeitschrift für Heilkunde, 1883, p. 198.
40. Hayem. — *Du sang et de ses altérations anatomiques.* Paris, 1889, p. 189.
41. Hayem. — *De la numération des globules du sang. Leçon faite à l'hôpital de la Charité.* Gazette hebdomad., mai 1875, p. 291.
42. Himmelstjerna, Samson. — *Experimentelle Studien über das Blut.* Inaug.-Dissert., Dorpat, 1882.
43. Japha. — *Zur Verdauungsleukozytose.* Deutsche med. Wochenschr., 1900, p. 178.
44. Japha. — *Die Leukozyten beim gesunden und kranken Säugling. Die Verdauungsleukozytose.* Jahrb. f. Kinderheilk., 1900, p. 242-247.
45. Joergensen. — *Nombre de leucocytes et position de corps.* Journal de physiologie et pathologie générale, 1921, p. 116 et C. R. de réunions danoises de biologie, 15 avril 1920.
46. Jolly. — *Distribution des leucocytes dans les différentes parties de l'arbre circulatoire.* R. C. Soc. biol., 20 juillet 1918, p. 756-759.
47. Kampmann. — *La pathogénie de la leucocytose digitalique.* Thèse de Genève, 1905.
48. Keuthe. — *Ueber die funktionelle Bedeutung der Leukozyten im zirkulierenden Blute bei verschiedener Ernährung.* D. med. Wochenschr., 1907, p. 588.
49. Kjer Peterson. — *Die Zahl der weissen Blutkörperchen bei gesunden Männern und Frauen.* Ref. Folia haematologica, t. III.
50. Klieneberger und Walter. — *Die Verdauungsleukozytose bei Laboratoriumstieren.* Zentralbl. f. innere Med., 1910, nº 24 et 25.
51. Kronulitsky. — *Leucocytose digestive et psychique.* C. R. Soc. biol., 1913, p. 14, 394, 522.

52. Langle. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive chez l'enfant.* Thèse de Paris, 1921.

53. Lassabliere et Richet. — *Leucocytose digestive après ingestion de viande (cuite et crue).* C. R. Soc. biol., 1911, p. 637.

54. Lassabliere et Richet. — *Influence du froid sur la leucocytose.* C. R. Soc. biol., 10 janvier 1914.

55. Le Moine. — *Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal.* Thèse de Bordeaux, 1921.

56. Lerredde et Loeper. — *L'équilibre leucocytaire.* Presse médicale, 1899, p. 141-143.

57. Lesné et Langle. — *La leucocytose digestive chez l'enfant.* Société de Pédiatrie, 15 mars 1921. (In Presse médicale, 26 mars 1921.)

58. Lerensky. — *Leucocytose et leucolyse digestive.* Thèse de St-Pétersbourg, 1908 (en russe).

59. Loeper. — *Mécanisme régulateur de la composition du sang.* Thèse de Paris, 1902.

60. Lombard. — *Contribution à l'étude de la physiologie des leucocytes.* C. R. Soc. biol., 1901, p. 363-365.

61. Löwit, Samson. — *Studien zur Physiologie und Pathologie des Blutes und der Lymph.* Jena, 1892.

62. Malassez. — *Sur le nombre des globules blancs de sang à l'état de santé.* Gaz. méd. de Paris, 1876, n° 25, p. 297.

63. Manoukhine. — *La leucocytolyse digestive.* Thèse de St-Pétersbourg, 1911 (en russe).

64. Manoukhine. — *Sur la leucocytose digestive.* C. R. Soc. biol., 29 novembre 1913, p. 463.

65. Marchetti. — *De la leucocytose digestive dans les diverses maladies.* Morgagni, 1896.

66. Marey. — *Physiologie médicale de la circulation du sang avec application aux maladies de l'appareil circulatoire.* Paris, 1863.

67. Marino. — *Ricerche sul meccanismo di azione della iperleucocitosi digestiva.* La Cultura medica moderna, t. II, n° 13 et 14.

68. MAURIAC et CABOUAT. — *Contribution à l'étude des variations de la formule leucocytaire chez l'homme normal.* Paris médical, 2 mai 1921, p. 407-408.
69. MAURIAC. — *A propos de l'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'insuffisance hépatique.* Journal de méd. de Bordeaux, 10 juillet 1921.
70. MICHEL. — *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive chez l'enfant.* Thèse de Paris, 1922.
71. MOLESCHOTT. — *Ueber das Verhältnis der farblosen Blutkörperchen zu den farbigen in den verschiedenen Zuständen des Menschen.* Wiener med. Wochenschr., 1854, n° 8.
72. MORAT et DOYON. — *Traité de physiologie.* Paris, 1900, p. 449 et 604.
73. MÜLLER, E. F. — *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive.* Zeitschr. f. experim. Pathologie u. Ther., 1920, p. 136-140.
74. MÜLLER, E. F. — *Der Leukozytensturz nach Intrakutaninjektion und bei der Widalschen Hämoklasenkrise, eine Reflexwirkung des autonomen Systems.* Münch. mediz. Wochenschr., 22 décembre 1922, p. 1753.
75. MÜLLER, J. — *Ueber die Wirkung einiger physiol. Einflüsse auf die Zusammensetzung des Blutes.* Münch. med. Wochenschr., 1904, n° 38.
76. MÜLLER, R. — *Klinische Beobachtungen über Verdauungsleukozytose.* Prager med. Wochenschr., 1890, p. 213.
77. NAEGELI. — *Blutkrankheiten u. Blutdiagnostik.* Berlin, 1919.
78. NICOLAS et COT. — *Etude sur la leucocytose digestive chez le chien normal et splénectomisé.* Archives de médecine éxper. et d'anat. pathol., 1905, p. 164.
79. NOLF. — *De la nature de l'hyperleucocytose propeptonique.* C. R. Soc. biol., 1903.
80. PAGNIEZ. — *A propos des variations de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates.* C. R. Soc. biol., 22 octobre 1921, p. 766.
81. PAGNIEZ et PLICHET. — Recherches sur le mécanisme *de la leucocytose digestive : le rôle de l'acide chlorhydrique.* Presse médicale, 27 janvier 1923, p. 77-78.

82. Parmentier. — *Paragraphe sur la leucocytose alimentaire dans le Traité de médecine de Brouardel et Gilbert*, t. VI.
83. Patrigeon. — *Recherches sur le nombre des globules rouges et blancs du sang.* Thèse de Paris, 1877.
84. Perrin et Hanns. — *Les sécrétions internes.* Paris, 1923, p. 218-223.
85. Picazio. — *Contributo allo studio della leukocitosi digestiva.* Gaz. internat. di Med. Chir., 1910, n° 14,
86. Plavinski. — *Sur la leucocytose alimentaire.* Thèse d'Omsk, 1913.
87. Pohl. — *Die Vermehrung der farblosen Zellen im Blute nach Nahrungsaufnahme.* Arch. f. exper. Path. u. Pharm., 1889, t. XXV.
88. Poiseuille. — *Les mouvements du sang dans les vaisseaux capillaires* Annales des Sciences naturelles, IIe série, t. 5, Paris, 1836.
89. Reinecke. — *Ueber den Gehalt d. Blutes an Körperchen.* Virch. Arch., 1883, t. 118.
90. Richet et Héricourt. — *Production de leucopénie par injection intra-veineuse de térébenthine.* C. R. Soc. biol., 2 décembre 1893.
91. Richet. — *Les réactions leucocytaires. Digestion, intoxication, immunité.* Presse médicale, 1913, p. 537-540.
92. Rieder. — *Beiträge zur Kenntnis der Leukozytose.* Leipzig, 1892, p. 53-68.
93. Rieux. — *Précis d'hématologie et de cytologie.* Collection Testut, 1911.
94. Rosenstern. — *Ueber alimentäre Leukozytose.* Monatsschr. f. Kinderheilkunde, 1909, n° 1.
95. Rothacker. — *Untersuchungen über Verdauungsleukozytose.* München. med. Wochenschr., 1919, p. 839-840.
96. Rovighi (de Modène). — *Influence de la température sur le nombre des leucocytes.* Congrès de la Société italienne de Médecine, 1892.
97. Ruef. — *La répartition des globules blancs du sang dans l'organisme.* Mitteilungen aus den Grenzgebieten der Medizin und Chirurgie. Jena, 1921, n° 5. (In Presse médicale, n° 77, 1922.)

98. Scheinermann, Wera. — *Ueber die Aenderungen der Leukozytenformel beim normalen Menschen im Laufe des Tages.* Inaug.-Dissert. Strasbourg, 1914.

99. Schilling. — *« Verschiebungsleukozytose » besser « Verteilungsleukocytose ».* Berl. klin. Wochenschr., 1921, p. 181.

100. Schulz. — *Experim. Untersuchungen über d. Vorkommen und diagnost. Bedeutung der Leukozytose.* Deutsches Archik f. klin. Med., Leipzig, 1893, vol. LI.

101. Schwenkenbecher und Siegel. — *Verteilung d. Leukozyten in der Blutbahn.* Deutsch. Arch. f. klin. Med. Leipzig, 1907, vol. 92.

102. Sirensky. — *Leucocytose digestive et leucocytolyse.* Thèse de St-Pétersbourg, 1908 (en russe). (In Ref. Fol. haem., t. VI, p. 175.)

103. Slovtzow. — *De la leucocytose provoquée par certains aliments crus.* Bolnitsch. gaz. Botkina, St-Pétersbourg, 1900, t. XI, p. 2082.

104. Sollier. — *Variations leucocytaires d'origine digestive chez l'enfant.* Thèse de Paris, 1922.

105. Stahl. — *Ueber die Leukozytenverteilung in der Blutbahn.* Deutsche med. Wochenschr., 1922, p. 314-316.

106. Tinel et Santenoise. — *Variations brusques de la formule leucocytaire sous l'influence d'actions nerveuses immédiates.* R. C. Soc. biol., 22 octobre 1921, p. 715-716.

107. Tikhonow. — *Contribution à l'étude de la leucocytose digestive.* Annales de l'Acad. de méd. militaire de St-Pétersbourg, 18 décembre 1902, p. 2009-2011.

108. Vanstenberghe et Breton. — *La leucocytose digestive. Sa valeur diagnostique.* Archives de méd. expér. et d'anatomie pathol., 1905, p. 471-491.

109. Virchow. — *Cellular-Pathologie,* 1874, p. 229.

110. Weill (Paul). — *A propos de la leucocytose digestive.* Réun. biol. de Strasbourg, 16 avril 1920.

111. Wérigo. — *Production de leucopénie par injection intraveineuse de cultures microbiennes.* Annales de l'Institut Pasteur, 1892.

112. Wernstedt. — *Beitrag zur Frage von der Verdauungsleukozytose.* Nord. med. Archiv., t. XLIII, 1910. (In Folia haematologica, t. X.)

113. Widal, Abrami et Jancovesco. — *L'épreuve de l'hémoclasie digestive dans l'étude de l'insuffisance hépatique.* Presse médicale, 11 décembre 1920, p. 893-899.

114. Widal, Abrami et Jancovesco. — *Etude sur certains phénomènes de choc observés en clinique. Signification de l'hémoclasie.* Presse médicale, 3 avril 1920.

115. Winternitz. — *Influence des bains froids sur la leucocytose.* Archiv f. exper. Pathologie, t. XXXVI, p. 212.

116. Zehnter. — *De l'épreuve de l'hémoclasie digestive.* Paris médical, n° 39, 1922, p. 281-287.

TABLE DES MATIÈRES

Pages

Introduction 7
Chapitre premier. — Historique..... 13
Chapitre II. — Technique 23
Chapitre III. — Expérimentation 26
Chapitre IV. — Considérations générales sur les variations leucocytaires d'origine digestive..... 35
1. Fragilité de l'équilibre leucocytaire 35
2. Influence de la digestion sur le taux leucocytaire 36
A. — Phase de réactions immédiates 37
B. — Phase de réactions digestives tardives 39
Chapitre V. — Mécanisme de production des variations leucocytaires digestives et leur signification physiologique 41
1. Théories de la destruction leucocytaire (Leucocytolyse) 42
2. Théorie de la migration leucocytaire (Chimiotactisme) 44
3. Théories de la néoformation leucocytaire. ... 45
4. Théorie circulaire..... 47
5. Théorie neuro-vasculaire 52
Chapitre VI. — Conclusions générales 55
Conclusions 59
Bibliographie 61